

1. RAPPELS ET DEFINITIONS

1.1. Biodisponibilité du médicament

Seulement une fraction de la quantité administrée est résorbée et atteint les sites d'action biologiques ou toxiques.

La biodisponibilité d'un xénobiotique correspond à la **quantité** de principe actif libérée de la forme pharmaceutique ou (la **fraction de la dose** administrée) qui parvient dans la circulation générale **et à la vitesse** avec laquelle elle y parvient.

La relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité La mesure de la biodisponibilité est également informative pour les médicaments administrés localement afin d'anticiper la présence ou non d'effet systémiques ou de résidus de médicament pour la médecine vétérinaire

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient **disponible** pour produire son action biologique

- quantité disponible "**Cmax**"
- Exprimée en pourcentage de la dose administrée
- vitesse du processus "**Tmax**"

1.2. Demi-vie

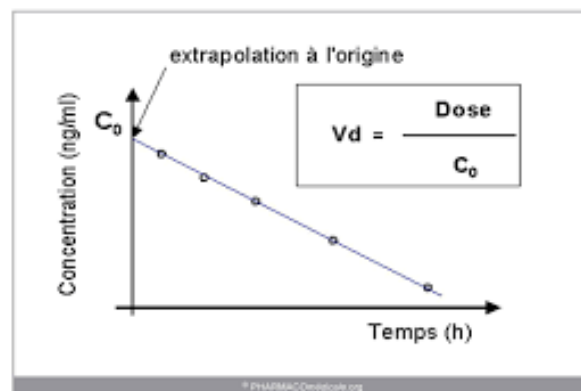
Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un **médicament**, sa concentration plasmatique diminue de moitié. **La demi-vie** est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les **médicaments**. $t_{(1/2)} = \ln(2) / \lambda = \ln(2) * (Vd/CL) = 0.693 * (Vd/CL)$

Pour bien saisir ce concept, prenons l'exemple de l'acétaminophène, dont la demi-vie est de 3 heures. Si la concentration initiale d'acétaminophène est de 300 mg, la demi-vie sera de 150 mg après 3 heures (1^{re} demi-vie), de 75 mg après 6 heures (2^e demi-vie), de 37,5 mg après 9 heures (3^e demi-vie), de 18,8 mg après 12 heures (4^e demi-vie), etc.

La demi-vie est un paramètre pharmacocinétique important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament. Elle n'est cependant pas une valeur absolue ; comme elle est directement liée aux processus de biotransformation et d'élimination des médicaments, tout facteur qui influence ces processus (ex. : âge et état de santé) fait également varier la demi-vie.

1.3. Volume de distribution

(V_d) se définit comme **le volume fictif** (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (C_m). DOSE : concentration du principe actif divisé sur le poids du malade



AU BILAN, de la distribution permet de distinguer plusieurs types de xénobiotiques

- - composés **neutres et liposolubles** qui présentent une distribution **large et homogène** dans tout l'organisme.
- - composés neutres ou ionisables, hydrosolubles qui présentent une distribution extracellulaire
- - composés liposolubles acides à distribution **extracellulaire**
- - composés liposolubles basiques qui présentent une distribution **intracellulaire**
- Enfin cette répartition des molécules, explique leurs sites d'action pharmacodynamiques, la localisation des **résidus** des médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale et **leurs délais d'attente**

2. APPRENTISSAGES

2.1. Exercice I

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg/kg d'un médicament à un malade, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en mg.L⁻¹) en fonction du temps (en heures) :

Temps 0 : 3,45 Temps 1h : 2,55 Temps 2h : 1,65 Temps 4h : 0,75 Temps 8h : 0,15

Question N°1 : Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.

Question N°2 : Donner les concentrations plasmatiques des Temps 3h et 6h

Question N°3 : Calculer le volume de distribution

Question N°4 Décrivez la demi-vie d'élimination

2.2. Exercice II

Par voie orale, on a administré deux médicaments (10ng A) et (15ng B), à un malade (50KG),

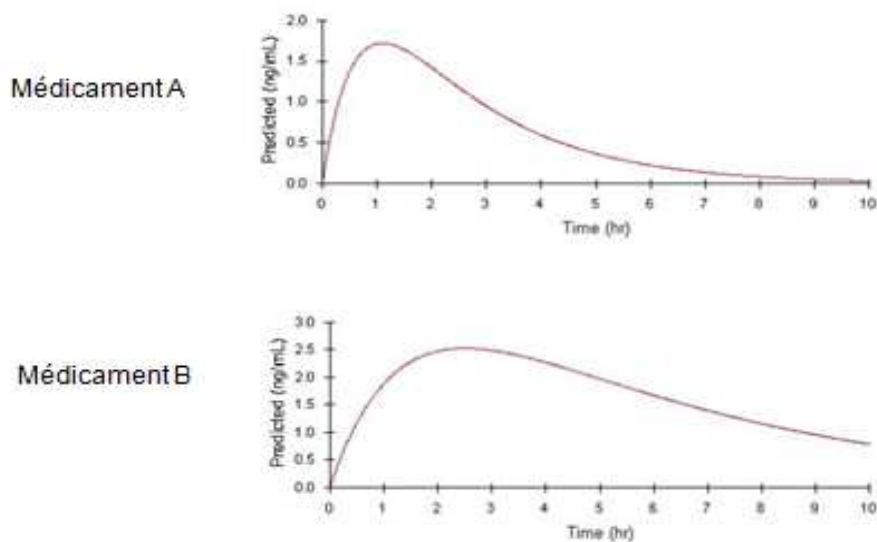
D'après les courbes des concentrations en fonction du temps des médicaments (A) et (B).

Question N°1 : Comparer le profile pharmacocinétique des deux médicaments

Question N°2 : Calculer la demi-vie et le volume de distribution de chaque médicament

Question N°3 Décrivez la biodisponibilité du médicament (A) et (B)

Comparaison des profils pharmacocinétiques de 2 médicaments



2.3. Exercice III

On administre 25 mg d'un médicament à un malade de 50 kg soit 0,5 mg/kg (ou 500 µg/kg) et on mesure son volume de distribution à 40 l/kg et les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en µg.L⁻¹) en fonction du temps (en heures) :

Temps 1h : 8,55 Temps 2h : 4,65 Temps 4h : 1,75 Temps 8h : 0,15

Question N°1 : Calculer la C_0 et La Demi-vie

2.4. Exercice IV

Les propriétés pharmacocinétiques du Produit (X), suivantes sont indiquées :

Absorption : Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90%. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de (X) est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 h pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne de (X) à l'état d'équilibre est de 5,36 microg/mL et la C_{min} à l'état d'équilibre de 0,28 microg/mL. L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 H est de 18,46 µg.h/mL. Les capsules à 50mg et 150mg se sont avérées bioéquivalentes (50mg x3 équivalent à 150mg x1).

Distribution : Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La concentration de (X) dans le liquide céphalorachidien représente moins de 1% de la concentration plasmatique. Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines est d'environ 90%. Il est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été constatée au cours du traitement antirétroviral.

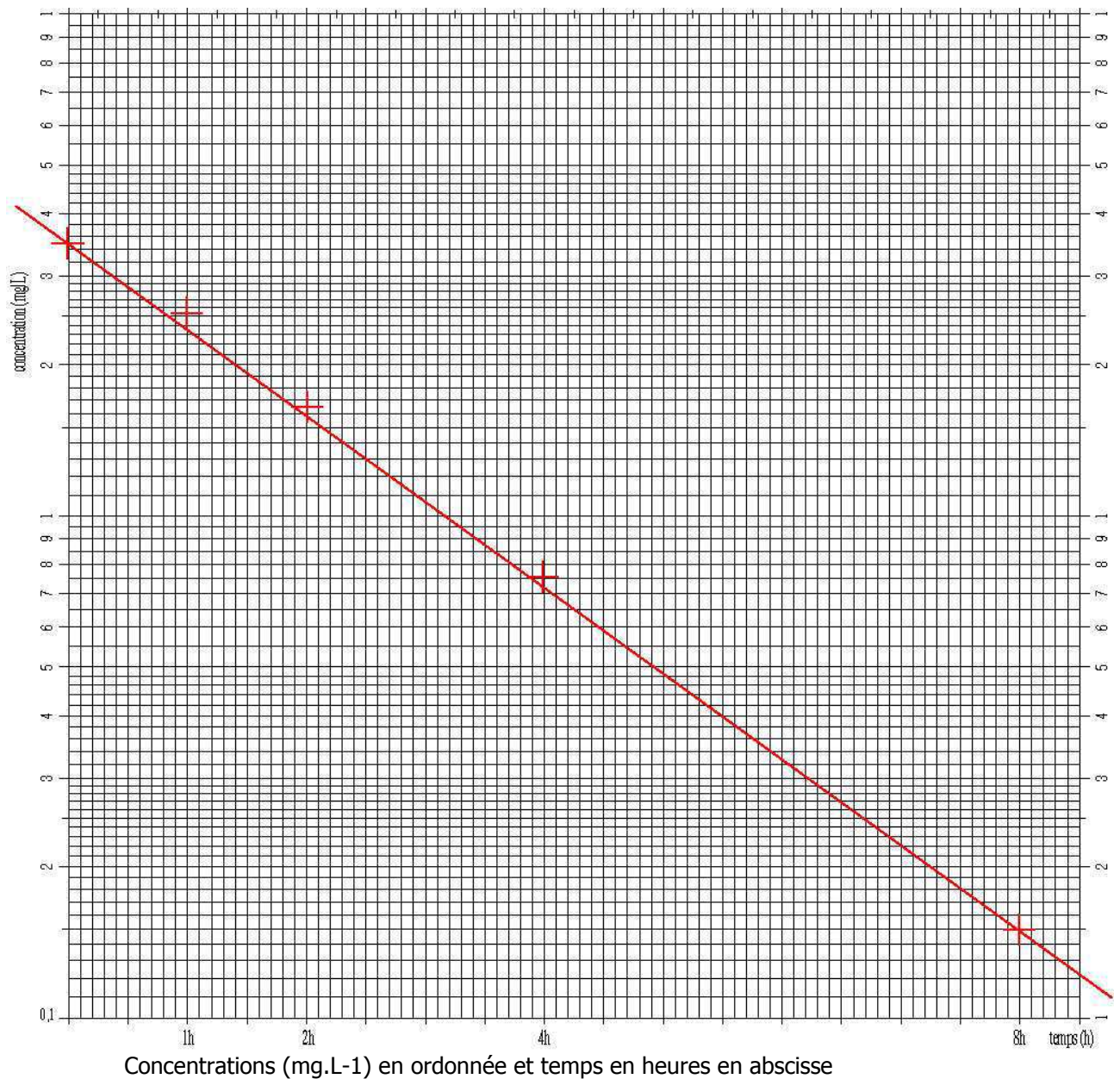
Métabolisme : (X) est principalement métabolisé par le foie, moins de 3% étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. Il est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4.

Elimination : La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 9 heures.

Question N°1 : Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentration

3. SOLUTION DES EXERCICES

Solution I



Sur le tracé de l'aire sous la courbe (ASC ou AUC)

C à Temps 3h : 1mg/l

C à temps 6h : 0,25mg/l

VD: $\text{dose}/C_0 = 50/3,45 = 14,5 \text{ l/kg}$

$T_{1/2} = 1,8\text{h}$ Correspondant à la moitié de la concentration plasmatique éliminée sur le tracé de l'aire sous la courbe (ASC ou AUC) : $3,45/2 = 1,72\text{mg/l}$

Solution II

Comparaison du profil

T max : **plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)**C max : **plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)****Médicament A :**

$$VD = \text{dose}/C_0 = (10/50)/0,25 = 0,8 \text{ml/K}$$

T_{1/2} = **3h** correspondant à $1,7/2 = 0,85 \text{ng/ml}$ Biodisponibilité 1,7 correspondant à **17%** de la concentration externe et à **1h****Médicament B :**

$$VD = \text{dose}/C_0 = (15/50)/0,25 = 1,25 \text{ml/K}$$

T_{1/2} = **8h** correspondant à $2,5/2 = 1,25 \text{ng/ml}$ Biodisponibilité 2,5 correspondant à **16,7%** de la concentration externe et à **2,5h****Solution III**C₀: Dose divisée sur volume de distribution

$$500/40 = 12,5 \mu\text{g/l}$$

T_{1/2} = **1,5h** Correspondant à la moitié de la concentration plasmatique éliminée sur le tracé de l'aire sous la courbe (ASC ou AUC) : $12,5/2 = 6,25 \mu\text{g/l}$

Solution IV

La différence entre les pics de concentration correspond **au temps de dissolution des capsules molles.**

Le second pic de concentrations plasmatiques peut correspondre à **un cycle entéro-hépatique ou une absorption tardive** (et différée) d'une fraction de la dose administrée.